



Niet-technische samenvatting 2016769

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | De rol van fibroblasten in homeostase en ziekte van de darm |
- 1.2 Looptijd van het project | 2016-2021 |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Fibroblasten, stamcellen, inflammatie, darmkanker, epitheel schade |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- In de laatste jaren is er veel bekend geworden over de binnenste bekleding van de darm, ook wel epitheel genoemd. Direct onder het epitheel bevindt zich de lamina propria, welke is opgebouwd uit verschillende typen cellen, onder andere fibroblasten. Tot voor kort werden fibroblasten als oninteressant gezien. Echter, uit recent onderzoek is gebleken dat fibroblasten een essentiële rol spelen in de balans van verschillende organen. De fibroblasten communiceren met hun omgeving, sturen andere celtypen aan en zijn daarnaast ook verantwoordelijk voor het ontstaan van ziektebeelden als kanker en chronische ontstekingen. In de darm is zeer weinig bekend over fibroblasten. Onlangs lieten enkele studies in de darm interessante resultaten zien over de bijdrage

van fibroblasten aan kanker en ontsteking. Zo heeft bijvoorbeeld het subtype van darmkanker met de slechtste prognose de meeste ondersteuning van fibroblasten. Ook onze groep liet zien dat fibroblasten nodig zijn om darmpoliepen te ontwikkelen. Het doel van dit projectvoorstel is daarom het bestuderen van fibroblasten in de darm, in zowel de gezonde als zieke darm.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

De focus binnen darmonderzoek ligt veelal op het epitheel. Door middel van dit projectvoorstel willen wij de focus verleggen naar de fibroblasten in de darm. We willen in eerste instantie fundamentele kennis vergaren over de functie van deze cellen in de gezonde darm. Hierna willen we de vertaalslag maken naar de functie in de zieke darm. We zullen ons hierbij richten op ontsteking, schade en kankervorming. De experimenten in dit projectvoorstel vallen onder fundamenteel onderzoek. Het wetenschappelijk belang zal op langere termijn naar voren komen wanneer gebaseerd op onze resultaten specifiekere therapieën ontwikkeld kunnen worden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Diersoort: muis.
Geschat aantal: 5776

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren ondergaan specifieke handelingen, zoals injecties, die een zekere mate van stress opleveren. Alleen geoefend personeel voert deze handelingen uit, wat er mede voor zorgt dat de dieren zo min mogelijk lijden. De overige kenmerken van ongerief kunnen samenhangen met het gebruikte muismodel. Per model zijn zeldzame complicaties bekend en hierop zal nauwlettend gemonitord worden.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Wij verwachten licht (50%) en matig (50%) ongerief bij onze dierexperimenten.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren zullen aan het einde van de studie worden gedood. Een uitzondering zijn de fokpaartjes die nodig zijn om de dieren te krijgen die in het experiment worden gebruikt. De fokdieren ondergaan geen behandeling

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Binnen ons lab zijn we voortdurend op zoek naar alternatieven om zo min mogelijk dieren te gebruiken en om sneller resultaten te kunnen behalen. Een belangrijke techniek voor onze studie is het combineren van fibroblasten met epitheelcellen. Deze 'co-kweken' hebben veel informatie opgeleverd. Desondanks liepen we aan tegen het feit dat de *in vivo* situatie helaas toch complexer is dan de nagebootste situaties *in vitro*. Het blijft een samenspel van veel meer verschillende celtypes en onderlinge

signaleringsroutes. Toch is het mogelijk om *in vitro* een inschatting te maken van de functie van een gen, maar blijft het noodzakelijk om dit *in vivo* te bevestigen. We maken hier gebruik van binnen deze aanvraag. We maken een inschatting *in vitro*, maar bevestigen dit *in vivo*. Door deze eerste inschatting, leidt dit tot een grote besparing van onnodige muisexperimenten en kunnen we een groot gedeelte van de muisexperimenten vervangen door 'co-kweek- experimenten'.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

1) De uitgebreide oriënterende fase vooraf aan de muisexperimenten zal het aantal experimentele dieren terugdringen. We kunnen op deze manier beter inschatten of een fibroblastpopulatie of factor essentieel is voor de darm. Dan pas zullen we overgaan tot muisexperimenten.
2) Daarnaast worden in dit projectvoorstel veel ziekte/schademodelen besproken die al eerder zijn uitgevoerd binnen onze onderzoeksgroep. Van veel experimenten is weefsel opgeslagen en kunnen wij dit gebruiken voor een eerste screening naar een fibroblastpopulatie/marker-onderzoek/factor-onderzoek.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Er wordt voor muizen gekozen vanwege 1) de mogelijkheid transgene dieren te analyseren 2) alle ziektemodellen binnen ons onderzoeksgroep zijn geoptimaliseerd voor muizen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De dieren worden regelmatig gecontroleerd (gewicht en gedrag). Alleen goed getrainde en gecertificeerde medewerkers zullen handelingen uitvoeren bij de muizen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

24 januari 2017

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

De vergunning loopt van januari 2017 tot en met december 2021

